



Title	C-Myc Expression and Its Role in Patients with Chronic Aortic Regurgitation
Author(s)	竹谷, 哲
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41216">https://hdl.handle.net/11094/41216</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	たけ 谷 さとし 哲
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 2 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 10 年 12 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	C-Myc Expression and Its Role in Patients with Chronic Aortic Regurgitation. (大動脈弁閉鎖不全症患者における癌遺伝子 C-Myc の関与に関する検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 暉 (副査) 教 授 堀 正二 教 授 荻原 俊男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

大動脈弁閉鎖不全症では左室容量負荷による機械的負荷に伴う代償機転として心肥大が発生する。通常、大動脈弁閉鎖不全症に対して大動脈弁置換術を施行した場合、容量負荷の軽減により心肥大の改善が認められる。しかし、左室容量負荷が持続し、心筋に不可逆的な障害が生じ、心不全となった症例では外科的な弁置換術にも関わらず術後の左室機能の改善が不十分で予後不良な症例がみられ、心臓外科領域における解決すべき重要な問題の一つとされている。最近、細胞増殖に関与するとされている癌遺伝子や細胞内シグナル伝達系が心肥大の発生機序において注目されており、癌遺伝子の心筋細胞肥大発生機序への関与が推察されている。特に、癌遺伝子 C-Myc は細胞増殖のみならず、細胞死 (apoptosis) への関与も報告されており、細胞の不可逆的な変化に関与していると考えられる。しかし、これまでヒト心筋細胞における癌遺伝子 C-Myc の発現と心機能に関する報告はない。そこで本研究においては左室容量負荷疾患である大動脈弁閉鎖不全症における心肥大、左室機能と癌遺伝子 C-Myc の発現を検討し、大動脈弁閉鎖不全症における心リモデリングに対する癌遺伝子 C-Myc の関与を明らかにすることを目的とした。

### 【対象・方法】

純型大動脈弁閉鎖不全症にて弁置換術を施行した12例（男性11例，女性1例）を対象とした。術前の New York Heart Association (NYHA) はⅢ度が4例，Ⅳ度が8例であった。術前心臓カテーテル検査にて左室駆出率 (EF)，収縮末期容積指数 (ESVI)，左室重量指数 (LVMI)，左室収縮末期壁応力 (ESS) を計測し，左室収縮能の指標である ESS/ESVI を算出した。心筋組織は術中の人工弁置換術前に心内膜生検を行い組織標本を作成し，心筋細胞径 (CD)，間質重量 (FC) を計測し，免疫組織染色にて心筋細胞核内の C-Myc 発現を検討し，心筋細胞100個あたりの C-Myc 陽性率を point count 法にて定量化した。

### 【結果】

術前の心臓カテーテル検査で EF は  $47 \pm 13\%$ ，ESVI は  $93 \pm 37 \text{ ml/m}^2$ ，ESS/ESVI は  $2.4 \pm 1.2 \text{ Kdyn/cm}^2$ ，LVMI は  $210 \pm 38 \text{ g/m}^2$  と左心室の肥大と収縮性の低下を認めた。CD は  $33.1 \pm 11.8 \mu\text{m}$ ，FC は  $26.5 \pm 13.2 \text{ g/m}^2$  と心筋肥大と間

質の増加を認めた。また、C-Myc が12例中 9 例に心筋核内に発現を認めた ( $31 \pm 31\%$ )。なお心疾患のない成人の心筋にはこの発現が認められなかった。心筋組織と心機能の関係は CD と ESVI に正の相関 ( $r=0.92$   $P<0.01$ ) を認め、CD と EF, ESS/ESVI に負の相関 ( $r=-0.91$   $p<0.01$ ) ( $r=-0.92$   $p<0.01$ ) を認めた。さらに、FC と ESVI に正の相関 ( $r=0.95$   $P<0.01$ ) を認め、FC と EF, ESS/ESVI に負の相関 ( $r=-0.90$   $p<0.01$ ) ( $r=-0.90$   $p<0.01$ ) を認めた。心筋細胞における C-Myc 陽性率と心機能の関係は C-Myc 陽性率と EF, ESS/ESVI に正の相関 ( $r=0.93$   $p<0.01$ ) ( $r=0.96$   $p<0.01$ ) を認め、ESVI と負の相関 ( $r=-0.90$   $p<0.01$ ) を認めた。また、C-Myc 陽性率と心筋組織の関係は CD, FC に負の相関 ( $r=-0.97$   $p<0.01$ ) ( $r=-0.92$   $p<0.01$ ) を認めた。また、術前の ESVI が  $100 \text{ ml/m}^2$  以上の高度心肥大症例 5 例中 2 例では C-Myc 発現率が 5 % であり、残る 3 例では C-Myc の発現が認められなかった。

#### 【総括】

- 1) 左室容量負荷疾患である大動脈弁閉鎖不全症12例における心肥大、左室機能と心筋での癌遺伝子 C-Myc の発現を検討した。
- 2) 心疾患のない成人の心筋には C-Myc の発現が認められなかったが、大動脈弁閉鎖不全症例において心筋に C-Myc の発現を認めた。
- 3) C-Myc 発現率は左室ポンプ機能ならびに左室収縮性と負の相関を示した。
- 4) 高度心肥大症例(収縮末期容積指数  $100 \text{ ml/m}^2$  以上) では C-Myc の発現が認められないか、軽度であった。
- 5) これらの結果は大動脈弁閉鎖不全症による容量負荷心肥大では代償期で心肥大が生じる時期に心筋に C-Myc が発現するが、負荷が持続し心肥大から心不全が生じる非代償期にはこの発現が低下することを示すものと考えられる。即ち、大動脈弁閉鎖不全症における心室リモデリングに癌遺伝子 C-Myc が関与することが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

大動脈弁閉鎖不全症においては左心室の肥大が代償期から非代償期へ移行(心リモデリング)する前に手術を行う必要があり、この点から心肥大の機序を解明することは重要である。これまで C-Myc は実験的に心肥大の発生に関与することが示されてきたが、ヒト心筋細胞における C-Myc の発現と心機能に関する報告はない。そこで本研究では左室容量負荷疾患である大動脈弁閉鎖不全症における心肥大、左室機能と C-Myc の発現を検討し、大動脈弁閉鎖不全症における心リモデリングに対する C-Myc の関与を明かにすることを目的とした。大動脈弁閉鎖不全症に対し大動脈弁置換術を施行した12例の患者を対象として、術前心臓カテーテル検査により得られた心機能と術中に採取した心筋組織の繊維化、心筋肥大および C-Myc の発現について検討を行った。その結果、正常心では見られない C-Myc の発現が大動脈弁閉鎖不全症において観察された。その発現程度と心筋組織の繊維化、心筋肥大の程度との間に有意の相関関係が認められた。さらに C-Myc の発現程度と術前心臓カテーテル検査により得られた ESVI, EF および ESS/ESVI との間にも有意の相関関係が認められた。これらの結果は大動脈弁閉鎖不全症による容量負荷心肥大では代償期には心肥大が生じ、心筋に C-Myc が発現するが、負荷が持続し心肥大から心不全が生じる非代償期にはこの発現が低下することを示すものと考えられた。本研究は大動脈弁閉鎖不全症における心リモデリングに C-Myc が関与することを示す臨床例での初めての報告であり、本症の治療体系を確立する上で貴重な成果であり、学位に値すると思われる。